

DialogWeb[Guided Search](#)[new search](#)[favorites](#)[settings](#)[order](#)[post](#)[logout](#)[help](#)[Targeted Search](#)**Records for: Derwent World Patents**[View References](#)[View Cited References](#)[Output](#)Format: **Full Record**[Output as: Browser](#)[Modify](#)[select](#)[all none](#)**Records 1 of 1 In full Format**[display/send](#)[back to search](#)[back to picklist](#)

1. 1/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000874557

WPI Acc No: 1972-34536T/197222

2-thiazolyl-benzimidazoles prodn - from thiazole-4-carboxy-acid and ethylchloroformate with phenylenediamine via thiazolyl-carbo

Patent Assignee: FINOTTO M (FIN -I); FINOTTO M (FINO-I)

Number of Countries: 004 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2062265	A				197222	B
JP 47009471	A				197224	
FR 2110141	A				197239	
IT 1033046	B	19790710			197949	

Priority Applications (No Type Date): IT 7031191 A 19701031

Abstract (Basic): DE 2062265 A

Cpds. of formula (I) are prep'd. from thiazole-4-carboxylic acid and ethylchloroformate in presence of triethylamine, and by condensing the resulting mixed anhydride (not isolated) with o-phenylenediamine at room temp. to the novel thiazole-4-(o-aminophenyl)-caboxamide which is cyclised at pref. 150 degrees C to (I) in presence of 85% H3PO4.

Title Terms: THIAZOLYL; PRODUCE; THIAZOLE; CARBOXY; ACID; PHENYLENEDIAMINE; THIAZOLYL; CARBO

Derwent Class: B02; E13

International Patent Class (Additional): C07D-039/38; C07D-091/32

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D05; B07-F01; E06-D05; E07-F01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 M126 M116 M320 M280 D711 F710 N000 M511 M521 M530 M540 M720 M412
M902
02 H1 J6 M123 M136 M320 M280 F710 G100 M531 H141 J311 M510 M521 M540
M710 M413 M902

Chemical Fragment Codes (M3):

03 M126 M116 M320 M280 D711 F710 N020 N000 N330 N303 N304 N305 N306
M511 M521 M530 M540 M720 M412 M902

04 H1 J6 M123 M136 M320 M280 F710 G100 M531 H141 J311 M510 J0 M521 M540
M710 M413 M902

THIS PAGE BLANK (USPTO)

©1997-2004 Dialog, a Thomson business - Version 2.3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

B3

(61)

Int. Cl.:

C 07 d, 49/38

C 07 d, 91/32

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DEUTSCHES PATENTAMT

(22)

Deutsche Kl.:

12 p, 9

12 p, 4/01

(10)

Offenlegungsschrift 2 062 265

(11)

Aktenzeichen: P 20 62 265.5

(21)

Anmeldetag: 17. Dezember 1970

(22)

Offenlegungstag: 18. Mai 1972

(31)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(31)

Datum: 31. Oktober 1970

(32)

Land: Italien

(33)

Aktenzeichen: 31191 A-70

(40)

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen

(61)

Zusatz zu: —

(22)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Finotto, Martino, Mailand (Italien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Berg, W. J., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Staf, O. F., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt: Erfinder ist der Anmelder

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2 062 265

ORIGINAL INSPECTED

© 5.72 209 821/1051

5/100

DR. BERG DIPLO.-ING. STAPF
PATENTANWÄLTE
8 MÜNCHEN 2, HILBLESTRASSE 20

2062265

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stäpf, 8 München 2, Hilblestraße 20

Unser Zeichen 20 345

Datum 17. Dez. 1970

Anwaltsakte 20 345

Martino FINOTTO, Milano / Italien

Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen, insbesondere von Benzimidazolen mit einem heterocyclischen Substituenten in 2-Stellung, wie z.B. 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol.

Bislang werden diese substituierten Benzimidazole beispielsweise gemäß der Schweizer Patentschrift 423 789 durch Kondensation von 4-Thiazolcarbonsäure oder deren

V/My

209821/1051

- 2 -

BAD ORIGINAL

2062265

- 2 -

Analogen, wie z.B. deren Ester oder Amide mit o-Phenylen-diamin in Polyphosphorsäure bei 200 bis 350°C drei oder mehr Stunden hergestellt. Die Verfahrensbedingungen dieser Methode sind hinsichtlich Zeitdauer, Temperatur und eingesetzten Stoffen sehr scharf, was zu einer beträchtlichen Zerstörung der Reaktionsteilnehmer und zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte führt. Die Anwesenheit der letzteren macht die Reinigung des Endprodukts sehr schwierig, umständlich und aufwendig.

Gemäß einem anderen Verfahren, das beispielsweise in der Schweizer Patentschrift 423 791 beschrieben wird, können diese Benzimidazol-Derivate aus dem Chlorid der 4-Thiazolcarbonsäure oder deren Analogen durch Kondensation mit o-Nitroanilin oder ähnlichen Nitrophenylaminen und anschließende Reduktion und Zyklisierung des erhaltenen Produkts hergestellt werden. Dieses Verfahren weist deshalb Nachteile auf, weil die Halogenide der Thiazolsäuren nicht einfach herzustellen und zu reinigen sind und die Reduktion derart durchgeführt werden muß, daß die heterocyclischen Kerne geschützt werden, was nur mit größter Vorsicht möglich ist.

Gemäß einem anderen Verfahren, das beispielweise in der Schweizer Patentschrift 423 790 beschrieben wird, können die gleichen Verbindungen aus o-Phenyldiamin und Thiazol-

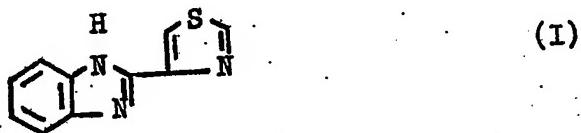
209821/1051

- 3 -

- 3 -

aldehyden hergestellt werden; jedoch ist die Herstellung dieser Aldehyde insbesondere in technischem Maßstab zu schwierig.

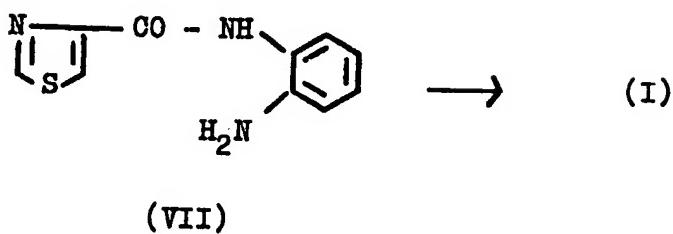
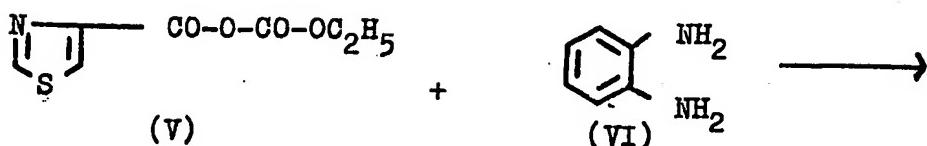
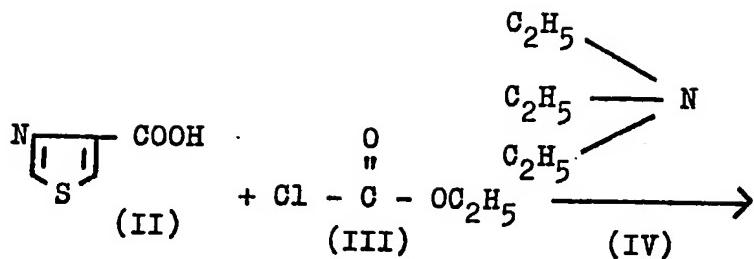
Die vorstehend aufgezeigten Nachteile werden gemäß der vorliegenden Erfindung durch ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen und insbesondere des 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazols der Formel (I)



beobben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man auf kaltem Wege das gemischte Anhydrid aus 4-Thiazolcarbonsäure und Äthylchlorformiat mit o-Phenyldiamin zur Umsetzung bringt und das erhaltene Zwischenprodukt unter wirklich schwachen und betriebsmäßig bequemen Bedingungen zyklisiert. Das gemischte Anhydrid wird nicht isoliert.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand des nachfolgenden Reaktionsschemas und der anschließenden Beschreibung näher erläutert:

- 4 -



Die 4-Thiazolcarbonsäure der Formel (II), hergestellt gemäß Helv.Chim.Acta, 25, 362 (1945) wird bei Raumtemperatur mit Äthylchlorformiat (III) in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, zur Umsetzung gebracht.

Die Bedingungen sind von der Art, wie sie für Trimethoxybenzamid in Ber. 82, 859 (1959) beschrieben wurden, und es wird in Gegenwart eines tertiären Amins (IV) abgeschieden, das den bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoff aufnimmt. Einer Lösung aus dem gemischten Anhydrid (V) wird ein Äquivalent o-Phenyldiamin (VI) zugesetzt, und

es wird, jeweils bei Raumtemperatur, das entsprechende Monoamid (VII) mit Ausbeuten von ca. 50% der Theorie, bezogen auf eingesetzte Säure und Amin, erhalten.

Es ist offensichtlich, daß das kennzeichnende, neue und vorteilhafte Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens in der unter milden Bedingungen erfolgenden Herstellung mittels der leicht herstellbaren oder zugänglichen Mono-thiazolyl- bzw. ihm analogen Derivaten des o-Phenyldiamins liegt.

Diese Verbindungen kristallisieren aus der benzolischen Reaktionslösung in reiner Form aus und können unmittelbar zur Cyclisierung zu Benzimidazolen eingesetzt werden.

Die Cyclisierung wird durch Erhitzen dieser Amide im Verlauf von wenigen Minuten auf den Schmelzpunkt oder besser auf 150°C in 85%iger Phosphorsäure oder in Gegenwart von Entwässerungsmitteln wie Kaliumhydrogensulfat durchgeführt.

Ein Merkmal von wirtschaftlicher Bedeutung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Herstellung von Monoamiden zwischen Thiazolsäuren und o-Phenyldiamin unter wirklich milden Bedingungen.

B e i s p i e l

2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazolsäure.

In einen 2-Liter-Kolben mit Rührer und Tropfenabscheider werden 32,5 (0,25 Mol) Thiazolcarboxylat, 1000 ccm Benzol-anhydrid und 27 g Triäthylamin eingegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 37,5 g Äthylchlorformiat tropfenweise zugesetzt.

Es wird etwa weitere zwei Stunden gerührt und dann tropfenweise eine benzolische Lösung von o-Phenyldiamin (27 g) zugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur drei Stunden lang gerührt und der Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknung an der Luft wird mit kaltem Wasser in einem Glas geschüttelt, das entstandene Amid abfiltriert und im Ofen bei 100° getrocknet; es weist einen Schmelzpunkt von 203 bis 204° auf.

Aus dem Wasser wird das Triäthylamin wiedergewonnen. Eine 25%ige Lösung dieses Produkts in 85%iger H₃PO₄ wird 15 min unter Rühren auf 150 bis 170° erhitzt und nach Abkühlen in gemahlenes Eis geschüttet.

Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und bei 100° getrocknet. Anschließend wird es aus Essigsäure umkristallisiert. Fp 304 bis 305°.

2062265

- 7 -

Obwohl nur ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben wurde, wird es dem Fachmann leicht fallen, zahlreiche Änderungen und Abwandlungen auszuarbeiten, welche sämtliche als in den Erfindungsbereich fallend zu betrachten sind.

Patentansprüche:

- 8 -

209821/1051

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen, insbesondere von Benzimidazolen mit einem heterocyclischen Substituenten in 2-Stellung, dadurch gekennzeichnet, daß man Thiazol-4-carbonsäure bzw. eine zu ihr analoge Carbonsäure mit einem Chloroformester zum gemischten Anhydrid umsetzt, dieses anschließend mit o-Phenyldiamin zur Umsetzung bringt und das entstehende Monamid unter milden Bedingungen cyclisiert.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol und analogen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man auf kaltem Wege das gemischte Anhydrid aus 4-Thiazolcarbonsäure und Äthylchlorformiat mit o-Phenyldiamin umsetzt und das unter milden Bedingungen erhaltene Zwischenprodukt anschließend cyclisiert.
3. Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung zwischen dem gemischten Anhydrid (V) und o-Phenyldiamin unter Bildung des entsprechenden Monamids (VII) bei Raumtemperatur ausführt.
4. Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Cyclisierung des Mon-

2062265

- 9 -

amids (VII) durch Erhitzen innerhalb weniger Minuten auf den Schmelzpunkt oder auf etwa 150°C in 85%iger Phosphorsäure; ~~gegebenenfalls~~ in Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln, durchführt.

5. Als neue Zwischenprodukte, die mittels Umsetzung zwischen Thiazolsäuren und o-Phenyldiamin erhaltenen Monoamide.

209821/1051

COPY BAD ORIGINAL